Lane Medical Library

(Aus der Königl. Universitäts-Frauenklinik zu Berlin.
Direktor: Herr Geheimrat Prof. Dr. Olshausen.)

Über Osteogenesis imperfecta.

INAUGURAL-DISSERTATION

WELCHE

ZUR ERLANGUNG DER DOCTORWÜRDE

IN DER

MEDICIN UND CHIRURGIE

MIT ZUSTIMMUNG

DER MEDICINISCHEN FACULTÄT

DER

FRIEDRICH-WILHELMS-UNIVERSITÄT ZU BERLIN

am 13. März 1903

NEBST DEN ANGEFÜGTEN THESEN

ÖFFENTLICH VERTEIDIGEN WIRD

DER VERFASSER

Paul Lindemann

aus Baddeckenstedt (Hannover).

OPPONENTEN:

Herr Dr. med. Erich Fabian, approb. Arzt.
- Wilhelm Bätzner, approb. Arzt.
- Cand. med. Paul Schulz.

BERLIN.
Buchdruckerei von Gustav Schade (Otto Francke).
Linienstrasse 158.

Gedruckt mit Genehmigung

der

Medizinischen Fakultät der Universität Berlin.

Referent: Prof. Dr. **Olshausen.**

Meiner lieben Mutter

in Dankbarkeit.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/uberosteogenesis0000paul

In der Lehre von den intrauterinen Knochenerkrankungen haben sich bisher vier wohlcharakterisierte Krankheitsformen unterscheiden lassen:

1. die congenitale Rachitis,
2. die congenitale Syphilis,
3. die Chondrodystrophia foetalis mit ihren 3 Unterarten:
   a) die malacische Form,
   b) die hyperplastische Form,
   c) die hypoplastische Form,
4. die Osteogenesis imperfecta.

In Hinsicht auf die relativ geringe Zahl von Untersuchungen über die letztgenannte seltene Knochenerkrankung, sowie in Hinsicht auf die Unklarheit der Ätiologie dürfte wohl ein weiterer Beitrag zur Klärung dieser Frage an der Hand eines Falles, der in der geburtshülflichen Poliklinik der Berliner Universitäts-Frauenklinik zur Beobachtung gekommen ist, geboten erscheinen.

Es sei mir gestattet, an dieser Stelle

Herrn Geh. Rat Prof. Dr. Olshausen

für die gütige Überlassung des Materials, sowie insbesondere auch

Herrn Dr. Henkel

für die Anregung der Arbeit und liebenswürdige Unterstützung meinen herzlichsten Dank zu sagen.

Am 3. August 1901 wurde dem Ehepaar Sch. in Berlin ein Knabe geboren. Die letzte Regel der Frau war am 27. October 1900 gewesen. Die Eltern sind beide kräftig und gesund, anfangs der Dreissiger stehend; sie sind beide angeblich niemals krank gewesen. In der Familie des Vaters sind keine besonderen Krankheiten zu ermitteln gewesen, während in der Verwandtschaft der Mutter mehrere Fälle von Tuberkulose vorgekommen sind. Luetische Infection wird beiderseits, auch in der Ascendenz negiert. Während der Schwangerschaft hat die Mutter (primipara) keine erheblichen Beschwerden gehabt. Die Geburt erfolgte in Fusslage. Die Menge des Fruchtwassers war nicht besonders vermehrt bezw. vermindert. Nachgeburtsperiode und Wochenbett verliefen ohne Störung. Das Kind lebte nach der Geburt noch 13 Tage. Die Länge des Kindes betrug 44 cm.

Die Kopfmaasse waren:

Diameter B. P. 9 cm
F. O. 11 -
M. O. 13 -

Der Umfang des Kopfes mass 31 cm. Der Panniculus adiposus war sehr stark entwickelt, besonders unförmig erschien der Übergang vom Hals zur Brust. Die Extremitäten waren im Verhältnis zum Rumpf kurz und plump. Links war Klumpfuss vorhanden. Die Schädelknochen waren weich und zeigten Pergamentknittern. Arme und Beine schlotterten, an einigen Stellen war Crepitation zu fühlen.

Das Kind nahm Nahrung zu sich, lag aber die meiste Zeit apathisch da. Noch während des Lebens des Kindes wurde eine Röntgenphotographie aufgenommen, welche die Veränderungen an den Knochen sehr schön erkennen lässt.

Die Knochenpräparate wurden nach Fixierung in Formalin in 5% Trichloressigsäurelösung entkalkt mit Zusatz von ein wenig Kochsalz. Die Entkalkung war in 14 Tagen vollendet, das Tinctionsvermögen des Gewebes und seine Structur in keiner Weise beeinträchtigt. Nach dem Entkalken fand gründliche Auswaschung in fliessendem Wasser statt, Härtung in Alkohol von steigender Concentration; Einbettung in Calloidin. Die Färbung geschah nach folgenden Methoden:

1. Hämatoxylin — Eosin,
2. van Gieson,
3. Weigerts elastische Faserfärbung,
4. Vorfärben mit polychromem Methylenblau, Nachfärben mit van Gieson.

Letzteres Färbeverfahren eignet sich ganz vorzüglich zu Übersichtsbildern, da es den Knorpel isoliert blau erscheinen lässt. Hildebrandt hat die Methode angegeben, und wir können bestätigen, dass man mit ihr ausgezeichnete Bilder bekommt.

Ein Längsschnitt durch die untere Humerusepiphyse und den Humerusschaft ergiebt folgenden mikroskopischen Befund:

In der Epiphyse zeigt sich die erste Spur von Anlegung des Knochenkerns durch eine Vergrösserung und Teilung der Knorpelzellen. Es ist das an den mit Methylenblau gefärbten Präparaten schon mit unbewaffnetem Auge durch die intensivere Blaufärbung des wuchernden Knorpels zu erkennen. Die histologische Structur dieses Knorpels unterscheidet sich in nichts von normalem hyalinen Knorpel. Anders ist es in der Epiphysenlinie. Der Übergang vom ruhenden Knorpel in die Wucherungszone findet gleichmässig statt. Doch zeigt sich eine Abweichung von der normalen Entwicklung darin, dass die Proliferationszone des Knorpels eine geringe Breite

zeigt, ferner die Zellsäulenbildung wohl vorhanden ist, aber nach der Peripherie zu weniger gut entwickelt als im Centrum. Ausserdem stehen die einzelnen Knorpelzellen viel dichter zusammen als in der Norm; der Process ist auf eine relativ kleine Zone zusammengedrängt. Die provisorische Verkalkung fehlt dabei fast vollständig. Die einzelnen Zellen selbst liegen im allgemeinen mit ihrer Längsachse parallel der Ossificationslinie, doch ist diese Anordnung hier und da durch unregelmässige Stellung der Zellen unterbrochen. Genau dasselbe Verhalten zeigt sich an der oberen Radiusepiphyse.

Wir kommen nun zu der Einschmelzungszone. Bekanntlich findet die enchondrale Ossification nach dem sogen. neoplastischen Typus statt, d. h. das ursprüngliche Skelettstück (der Knorpel) wird aufgelöst und es entsteht dann die neue Knochenbildung. Bei dieser Umwandlung werden die in der verkalkten Knorpelzone befindlichen Zellsäulen, welche durch Knorpelgrundsubstanz von einander getrennt sind, durch das Mark aufgelöst. „Dabei werden die Kapseln vieler Knorpelzellen eröffnet, die Zellen gehen zu Grunde, während die zwischen diesen gelegene, verkalkte Knorpelgrundsubstanz sich noch in Form zackiger, in den Markraum ragender Fortsätze erhält. Der Markraum ist jetzt eine buchtige Höhle, gefüllt mit Blutgefässen und Zellen, die Knorpelmarkzellen genannt werden.“ (Stöhr.) Von diesen Markzellen werden nun die sogenannten Osteoblasten gebildet, welche die Peripherie des Markraumes in Form eines einschichtigen Epithels auskleiden und dann direct zu Knochenzellen mit ihren typischen, zackigen Ausläufern sich umbilden. Dabei entstehen durch die Osteoblasten bezw. die Knochensubstanz buckelartige Vorsprünge in die Knorpelgrundsubstanzhöhle hinein. Diese letztere

erhält sich in den Knochenbalken bis zur Mitte der Diaphyse hin. Neben dieser Apposition von Knochensubstanz findet gleichzeitig eine Resorption durch die Osteoklasten statt.

Die Eröffnung der Knorpelhöhlen durch das Mark findet normaler Weise so statt, dass der Knorpel in gerader Linie aufhört und dann die primären Markräume folgen. An der unteren Humerusepiphyse ist dieses auch durchgehends der Fall. Geringe Abweichung konnten wir an der oberen Radiusepiphyse beobachten, indem hier an vereinzelten Stellen Markpfeiler sich über das Niveau der Einschmelzungslinie hinaus erstrecken und zwar bis an den ruhenden Knorpel hinan. Es zeigt sich nun statt der normalen Spongiosabildung ein starkes Überwiegen der Marksubstanz. Die Osteoblasten sind nicht in regelmässiger Anordnung vorhanden. Verfolgt man den Ossificationsvorgang von der Epiphysenlinie aus, so sieht man zunächst nur die blauen Knorpelgrundsubstanzreste, die von einzelnen Osteoblasten umgeben sind. Nach der Diaphyse zu werden die zackigen Knorpelgrundsubstanzreste immer kleiner und verschwinden bald vollständig. Während nun im Anfang von Knochenbildung kaum die Rede sein kann — ein zarter roter Saum zwischen Markhöhle und Knorpelgrundsubstanz zeigt den werdenden Process an — haben sich allmählich nach der Diaphyse zu vereinzelt Knochenbälkchen gebildet. Es sind teils kurze, plumpe, teils längliche ganz unregelmässig schief-, quer- und längsgestellte Knochenstückchen, die nichts von regelmässiger Anordnung zeigen. Zum Vergleich betrachten wir den Längsschnitt durch einen normalen Humerus und finden die Knochenbälkchen dergestalt, dass dieselben schmale, längliche Knochenstreifen bilden, die der Längsachse der Diaphyse parallel laufen. In ihrem Innern sind

die zackigen Knorpelgrundsubstanzreste zu sehen. Lamellöse Structur ist vorhanden. In Verbindung stehen die Knochenbälkchen durch kurze quer- oder schräggestellte Knochenbrücken. Also ein durchaus abweichendes Verhalten in unserem Fall von der Norm. Lamellöse Structur ist da nirgends zu beobachten. Die Zellen sind teils polygonal, teils rund oder länglich. An den meisten sind Ansätze zu Zackenbildung vorhanden. Das Protoplasma ist hell, der Kern färbt sich dunkel. An einzelnen Knochenbalken kann man beobachten, wie die Grundsubstanz allmählich faserig wird und sich im Marke verliert (Halisteresis). Im Gegensatz zur mangelhaften Osteoblastenbildung sind die Osteoklasten an Zahl vermehrt. Dieselben liegen in der Knorpelgrundsubstanz, zum Teil in Howshipschen Lacunen, teils frei im Mark.

Das Knochenmark ist blutgefässreich und im ganzen auffallend zellenreich. Besonders in der Epiphysennähe zeigt sich dieser Zellreichtum am deutlichsten. Aber auch in der Diaphyse sieht man zahlreiche Partien mit zellarmen abwechseln. Schon makroskopisch und mit schwacher Vergrösserung sind die betreffenden Stellen sehr deutlich durch helle und dunkle Farbe getrennt. In den dunklen zellreichen Abschnitten sind vor allem lymphoide Markzellen. In den zellarmen Teilen liegen nur wenige Markzellen in einem reticulären, aus spindelförmigen, fixen Bindegewebszellen bestehenden Gewebe. Hier sind auch Riesenzellen in etwas vermehrter Zahl zu finden.

Es erübrigt noch bei der Besprechung der enchondralen Ossification eine Anomalie des Verlaufs der Ossificationslinie zu besprechen. Die Eröffnung der Knorpelzellsäulen durch das Mark geschah, wie wir oben gesehen hatten, mit geringfügiger Abweichung regelmässig, d. h. in einer Ebene. Die Richtung dieser Ebene im Verhältnis zur Längsachse des Humerus weicht aber erheb-

lich von der Norm ab. Während nämlich gewöhnlich die Epiphysenlinie annähernd senkrecht zur Längsachse des Humerus steht, ist das hier nicht der Fall, sondern sie weicht um etwa 30° von dieser horizontalen Lage ab. Es ist diese Eigentümlichkeit insofern von Interesse, da sie die directe Folge zu sein scheint von einer anderen Unregelmässigkeit, über welche wir mit einigen Worten berichten werden.

Um die Verhältnisse möglichst klar darzustellen, wollen wir kurz das normale Verhalten des Periostes schildern. Das Periost steht in unmittelbarem Zusammenhang mit dem Perichondrium. Auf dieses müssen wir hauptsächlich näher eingehen. Es besteht aus zwei Schichten, „eine liegt dem Knorpel unmittelbar an und ist an Zellen reich, hingegen arm an Bindegewebsfasern, elastische fehlen ganz (Cambium), die andere, äussere Schicht ist umgekehrt reich an Fasern (auch an elastischen, meist längs verlaufenden Fasern), arm an Zellen“ (Böhm und von Davidoff). An der enchondralen Ossificationsgrenze ist nun normaler Weise das Perichondrium verdickt und bildet um das Knorpelstück herum einen ringförmigen Wulst, der mehr oder weniger tief in den Knorpel selbst hineinragt, sodass letzterer, entsprechend dem perichondralen Wulst, eine ringförmige Rinne zeigt. Auf einem Längsdurchschnitt der Knochen erscheint die letztere als eine Grube, welche man mit Ranvier als Ossificationsgrube (encoche d'ossification) bezeichnet. Der die Ossificationsgrube ausfüllende Teil des Perichondriums heisst Ossificationswulst.

Sehen wir nun, wie sich die Verhältnisse in unserem Falle verhalten.

Auf der einen Seite ist der Ossificationswulst des Perichondriums ganz normal vorhanden, während er auf der anderen Seite fehlt. Grosses Interesse bietet hier

aber eine Eigentümlichkeit im Verlauf des Periosts bezw. des Perichondriums.

Es schiebt sich hier nämlich ein Perioststreifen zwischen Epi- und Diaphyse ein. Schon makroskopisch kann man den Verlauf dieses Streifens sehr schön beobachten. Folgen wir einmal dem Periost vom Schafte her, so sehen wir es plötzlich rechtwinklig umbiegen und dann in geschweiftem Bogen in den Knorpel selbst eindringen. Während zunächst nach der Umbiegung diaphysenwärts von dem Perioststreifen noch Knochenbalken periostaler Abkunft liegen, dringt der Perioststreifen nach der Mitte zu direct in den Knorpel ein. Er ist also zu beiden Seiten von Knorpel umgeben. Mikroskopisch sieht man, dass der Streifen aus faserigem Bindegewebe mit zahlreichen elastischen Fasern besteht (Weigerts Färbung). Er ist begleitet von Blutgefässen, die in geschweiftem Bogen in dem Bindegewebsstreifen verlaufen. Ein Gefäss ist deutlich als längsgetroffener zartwandiger Spalt zu sehen. Nach der Mitte zu entsteht eine Art länglicher Höhle, wodurch der Knorpel auseinander gedrängt wird. Die Bindegewebs- und elastischen Fasern verlieren sich. An deren Stelle ist vielmehr ein zellenreiches, von wenigen elastischen Fasern durchsetztes Gewebe getreten, welches identisch ist mit der Cambiumschicht der encoche d'ossification. Der diaphysenwärts von dem Streifen liegende Knorpel zeigt Reihenbildung, von denen die am meisten nach der Mitte zu gelegenen Zellsäulen noch wie die übrigen central stehenden parallel der Längsachse des Schaftes verlaufen. Dagegen stehen die Reihen nach dem Rande zu schräger und zwar um so mehr, je weiter nach dem Rande sie liegen; man gewinnt den Eindruck, als wenn sie durch den Perioststreifen aus Platzmangel in diese zusammengedrängte Lage geraten seien.

Die perichondrale Ossification.

Ehe wir auf die nähere Untersuchung derselben eingehen, müssen wir die Stellen der Fractur und die ihnen benachbarten Partien aus der Betrachtung ausschliessen, weil durch die Callusbildung etc. die Verhältnisse hier so modificiert sind, dass eine gesonderte Besprechung förderlich erscheint.

An den nicht fracturierten Partien finden wir die beiden Schichten des Periosts, die äussere Schicht, „Fibroelastica“, und die innere, das „Cambium“, wie in der Norm. Elastische Fasern ziehen durch die zahlreiche innere Schicht zu den Knochenbälkchen. Die Osteoblastenbildung ist, wenn auch nicht so regelmässig wie normal, doch gegenüber derjenigen in den primären Markräumen unvergleichlich besser entwickelt. Die Knochenbalken stehen dichter zusammen, liegen nicht so zerstreut, wie bei der enchondralen Ossification. Stellenweise ist der Schaft sklerosiert. Die Knochenbalken sind von zahlreichen Haversschen Kanälen durchzogen. Die etwas gesteigerte Resorption des Knochens lässt sich erkennen durch eine grosse Anzahl Howshipscher Lacunen, in denen Osteoklasten liegen.

An verschiedenen Stellen dringt das Cambium tief ein in die Substantia compacta, sodass die Continuität derselben unterbrochen ist.

Neuere Untersuchungen haben die Thatsache ergeben, dass sich Einstülpungen des Periosts nach dem Centrum zu physiologischer Weise finden, sogen. Periostknospen, die aber nicht die Compacta durchsetzen im Gegensatz zu unserer Beobachtung, wo die Compacta thatsächlich in ihrer ganzen Dicke durchbrochen wird.

An der unteren Humerusepiphyse, wo wir das rechtwinklige Umbiegen des Perioststreifens und das Eindringen zwischen Epi- und Diaphyse oben geschildert hatten, bildet sich ebenfalls, solange das Periost diaphysenwärts noch nicht von Knorpel umgeben ist, periostaler Knochen.

An der gegenüberliegenden Seite der Epiphyse dringt die periostale Ossification bis über die Knorpelwucherungsgrenze hinauf, sodass der perichondrale Knochen die Knorpelepiphyse hier wie mit einem Mantel umgiebt. Dasselbe finden wir auch an der oberen Radiusepiphyse, nur dass es hier allseitig geschieht.

Zur Untersuchung der Fracturstelle verfolgen wir am besten einmal den Vorgang der periostalen Ossification von einer der oben beschriebenen Gegenden aus. Wenn wir nun von hieraus nach der Fracturstelle hin das Präparat verschieben, so sehen wir, wie die innere Periostschicht, also die zellenreiche Cambiumschicht immer breiter wird. Dabei ist einerseits eine directe Vermehrung der nach dem Knochen zu grösser werdenden Zellen zu constatieren, andrerseits ist auch der Abstand zwischen den einzelnen Zellen grösser geworden, d. h. die Intercellularsubstanz nimmt zu. Je weiter wir uns der Fracturstelle nähern, desto umfangreicher wird die Cambiumschicht; die Fibroelastica des Periosts weicht nach aussen hin aus. In dieser verbreiterten Schicht finden sich senkrecht zur Längsachse gestellte Züge von verdichteter Grundsubstanz, in denen osteoide Zellen liegen. Zahlreiche elastische Fasern ziehen von der äussersten Periostschicht zu diesen Osteoidinseln herüber und zum Knochen hin.

Wir kommen jetzt an die Fracturstelle selbst und finden hier das Cambium übergehend in eine Schicht hyalinen Knorpels. Derselbe ist begrenzt nach aussen

hin von den Bindegewebszellen des Periosts; der Übergang der grossen Knorpelzellen zu den kleinen Periostzellen ist sehr deutlich wahrzunehmen; besonders schön hebt sich der Knorpel mit der polychromen Methylenblaufärbung ab.

Nach innen liegt dem Knorpel teils direct Knochen an, teils sind hier noch Reste des im Moment der Fractur erfolgten Blutergusses in Gestalt von zerfallenen roten Blutkörperchen zu sehen. Solche Knorpelinseln sind mehrere vorhanden, jedoch alle ausserhalb der substantia compacta. In der Höhe der Fracturstelle hat in der Markhöhle reichliche Entwickelung von Spongiosabälkchen begonnen, was wir als einen reparatorischen, id est Heilungsvorgang auffassen.

Danach wurden die Längsschnitte durch die Ulnadiaphyse untersucht.

Die enchondrale Verknöcherung ist auch hier fast gar nicht entwickelt. Nur ganz vereinzelte Spongiosabälkchen findet man in der weiten, zellreichen Markhöhle. Nur an den Stellen der gleich zu besprechenden Fracturen macht sich ein stärkeres Hervortreten von central gelegenen Knochenbalken bemerkbar. Die periostale Ossification ist gut entwickelt, ja stellenweise kann man direct von einer Verdickung der substantia compacta sprechen.

Das Knochenmark ist zellreich bis auf die Gegend der Fracturen, wo es arm an Markzellen ist und fibrösen Charakter hat. Die Fracturstellen selbst bieten grosses Interesse dar. Es bestehen zwei vollständige Fracturen und eine Infraction, letztere am proximalen Ende der Ulna.

Die eine Fractur befindet sich in der Mitte des Schaftes; durch sie ist eine dislocatio ad latus bedingt. Durch die reichliche Callusbildung erweist sie sich als

älteren Datums. Breite Knorpelmassen umfassen ringförmig die Bruchstelle. Das Periost bedeckt die Aussenseite der Knorpelmasse. Spindelförmig geht das Periost auseinander. Es hat bereits eine starke Neubildung von periostalem Callus stattgefunden. Ausserdem findet von der Knorpelmasse aus stetig Knochenbildung durch Metaplasie, aber auch neoplastisch statt, sodass alle 3 Möglichkeiten der Knochenbildung hier dicht neben einander sehr schön zu beobachten sind.

Einmal werden die gewucherten Periostzellen zu Osteoblasten und liefern den periostalen Knochencallus. Dann sieht man die gewucherten Periostzellen sich vergrössern und direct in hyalinen Knorpel übergehen.

Aus diesem wiederum entsteht der Knochen an einigen Stellen derart, dass die Knorpelzellen durch Verkalkung der Grundsubstanz und Veränderung ihrer Gestalt sich in zackige Knochenkörperchen umwandeln, an anderen Stellen so, dass erst die Knorpelräume durch Mark eröffnet werden, genau wie in der Epiphyse, blos dass hier keine Zellsäulenbildung stattfindet. Aus dem Mark werden dann vermittelst der Osteoblasten Knochenbälkchen gebildet.

An den Trennungspunkten der Knochencompacta sind Reste eines Blutergusses vorhanden.

Die andere Fractur ist später entstanden. Neben einem noch erkennbaren Bluterguss sieht man Callusbildung, was sich durch eine längliche Schicht hyalinen Knorpels kundgiebt, der seinen Ursprung wieder von den inneren Periostzellen genommen hat. Zu einer festeren Consolidation ist es aber noch nicht gekommen. Es besteht dislocatio ad axin, wodurch eine erhebliche Knickung der Ulna herbeigeführt worden ist.

An einer dritten Stelle, an dem proximalen Ende der Ulna ist nur auf einer Seite eine Trennung der

Compacta vorhanden. Es besteht eine Auftreibung, welche durch knorpeligen Callus hervorgerufen ist. Das Periost geht hier unverdickt über die Stelle hinweg. Dann folgt zunächst eine dünne Schicht von Knochenbälkchen, unter der dann die Knorpelinsel sich befindet.

Die Knorpelzellen werden am Rande grossblasig und dann durch Mark eröffnet. Osteoklasten bilden sich und Knochenbälkchen entstehen. In den zackigen Knorpelgrundsubstanzresten sind Osteoblasten vorhanden, von denen eine gesteigerte Resorption ausgeht, welche die eben gebildete Knochensubstanz zum grössten Teil wieder zerstört.

Wir betrachten nun den Längsschnitt durch die Radiusdiaphyse und finden hier die substantia compacta in normaler Weise angelegt. Eine Steigerung der Resorption ist allerdings auch hier und da zu bemerken. Die enchondrale Ossification ist so wenig ausgebildet, dass man eigentlich nur eine grosse Markhöhle sieht, die angefüllt ist von dichtgedrängt zusammenliegenden lymphoiden Markzellen. Nur am distalen Ende sind einige Knochenbälkchen unregelmässig in die Markmasse eingelagert.

Die Querschnittsbilder durch die Vorderarmknochen zeigen wieder die fast vollständig fehlende Spongiosabildung. Die substantia compacta ist an zahlreichen Stellen fracturiert. Bis 6 Continuitätstrennungen sind zu erkennen. Das Periost ist stark verdickt. An den Fracturstellen hat sich teils periostaler Callus gebildet, teilweise auch Knorpel, von dem aus durch Metaplasie der neue Knochen entsteht.

Es wurde ferner ein Horizontalschnitt durch das Schulterblatt und Humeruskopf in Höhe etwa des Schultergelenks untersucht.

Die enchondrale Verknöcherung der Scapula geht hier von 2 Knorpelkernen aus, von der pars coracoidea und vom vertebralen Teil des corpus. Die Proliferation des Knorpels zeigt auch hier eine geringere Breite, als normal der Fall ist. An der pars coracoidea wird die Zellsäulenbildung, die sonst ziemlich gut entwickelt ist, einmal unterbrochen durch eine Marksäule, die sich dazwischen schiebt. Die Knochenbälkchen sind genau so spärlich entwickelt wie an den anderen untersuchten Knochen. Die periostale Knochenbildung ist dagegen besser entwickelt.

Es sind 2 Fracturen am Schulterblatt vorhanden; die eine nahe der nach der Wirbelsäule zu gelegenen Knorpelknochengrenze; die andere am collum scapulae. Durch die Fractur an der erstgenannten Stelle ist eine erhebliche Verschiebung des Knorpels zum Knochen in seitlicher Richtung erfolgt. Hierdurch ist eine Unregelmässigkeit an der Ossificationsgrenze entstanden, indem an der einen Seite die periostale Ossification den Knorpel überragt. Ausserdem ist die periostale Callusbildung hier so reichlich, dass bis über die Grenze des Periosts hinaus in dem angrenzenden Bindegewebe Callus gebildet wird (parostealer Callus). Innerhalb der Callusmassen sind kleine eben in Bildung begriffene Knorpelherde zu sehen. Das Periost ist an der ventralen Seite der scapula in seiner ganzen Ausdehnung verdickt, sowohl die äussere, als auch besonders die innere Schicht. Von der letzteren wird reichlich Knochen gebildet.

Am Collum, der Stelle der zweiten Fractur, ist diese periostale Knochenbildung am stärksten vorhanden. Hier sind aber auch grosse Knorpelmassen sowohl zu beiden Seiten der Fractur als auch mitten im Mark entstanden.

Reste von Blutextravasaten sind ebenfalls Zeugen der stattgehabten Fractur. Interessant sind hier die um

den Bluterguss herum befindlichen Riesenzellen, die hier wie auch an den betreffenden entsprechenden Stellen der Ulna besonders zahlreich vorhanden sind.

Bemerkenswert ist noch, dass an der oberen Humerusepiphyse, wo die enchondrale Ossification im übrigen genau so verläuft, wie an der unteren, ebenfalls ein Periosstreifen an der Ossificationsgrenze eine kurze Strecke in den Knorpel eindringt.

Vergleicht man die Ergebnisse der Untersuchung der einzelnen Knochen, so findet man als die am meisten charakteristische Veränderung eine mangelhafte Ossification. Vor allem sind Unregelmässigkeiten in der enchondralen Verknöcherung vorhanden im Sinne einer Hypoplasie. Neben der von vornherein mangelhaften Anlage der Knochenbalken zeigt sich eine gesteigerte Resorption. Osteoblasten werden nicht in der regelrechten Weise gebildet. Osteoklasten sind vermehrt. Das Knochenmark ist überall dort, wo keine Fracturen sind, sehr zellenreich, in der Nähe von Fracturstellen zellarm, fibrös; hier überwiegen Riesenzellen.

Die periostale Ossification ist gegenüber der enchondralen mässig gut entwickelt, doch zeigt sich auch hier Mangel an regelmässiger Osteoblastenbildung, sowie gesteigerte Resorption.

Es sind durch Anhäufung kleinzelliger Infiltrationen Unterbrechungen der substantia compacta vorhanden.

Es liegt nahe anzunehmen, dass diese Zellanhäufungen, wie wir sie in den Markhöhlen selbst so zahlreich beobachtet haben, die Veranlassung zu den Fracturen abgegeben haben und somit als eine wichtige Rolle bei der Erklärung des Zustandekommens der Fracturen Berücksichtigung verdienen.

Wir kommen hier auf einen wichtigen Punkt in der Untersuchung, nämlich uns für die Ätiologie der Osteogenesis imperfecta aus dem objectiven pathologisch-anatomischen Befund Anhaltspunkte zu suchen. Wir sind der Meinung, dass die starke Anhäufung von lymphoiden Rundzellen, wie wir sie in der Markhöhle und an Stellen, wo die Knochencompacta unterbrochen ist, gefunden haben, eine Folge von einem das Knochenmark speciell beeinflussenden schädlichen Einfluss ist. Welcher Art derselbe ist, ob chemisch-toxisch oder direct infectiöser Natur, darüber zu entscheiden sind wir noch nicht in der Lage. Nach unserer Auffassung muss hierhin der Schwerpunkt der künftigen Untersuchungen über Osteogenesis gelegt werden.

Sehr leicht erklärt sich dann auch das zweite charakteristische Merkmal bei unserer Erkrankung, die zahlreichen Fracturen.

Die Frage nach dem Zeitpunkt der Entstehung der Fracturen ist eine müssige. Sie müssen intrauterin erfolgt sein, denn an allen fracturierten Stellen sind Callusmassen gebildet.

Schwieriger ist schon die Frage zu beantworten, bis zu welcher Zeit die Fracturen zurückreichen; aber auch hier dürfen wir annehmen, dass zwischen der Entstehung der Fracturen und der Geburt Wochen vergangen sein müssen. Denn die Callusbildung ist eine so reichliche, dass unbedingt zu ihrer Entstehung Wochen notwendig sind.

Virchow stellt 3 Callusformen auf, den periostalen, myelogenen und parostalen Callus. Alle 3 Formen sind hier vorhanden.

Mit einigen Worten wollen wir noch auf die Frage der knorpeligen Callusbildung eingehen. In Virchows

Archiv, Bd. CLII, S. 157, hat Georg Kapsammer über experimentelle Untersuchung der Knorpelbildung bei der Heilung von Fracturen an Hunden und Kaninchen berichtet und kommt zu folgendem Resultat:

„Das Auftreten einer Knorpelbildung bei der Heilung von Fracturen der Säuger ist kein regelmässiges, sondern ist an gewisse Bedingungen geknüpft. Bei vollkommenen Fracturen, bei denen die beiden Bruchenden nahezu ideal wie positiv und negativ aneinander adaptiert sind und wo weiter eine vollkommene Fixation derselben besteht, wie auch bei unvollkommenen Brüchen, wo diese Verhältnisse meist durch die Natur gegeben sind, findet keine Knorpelbildung statt. Sind die Bruchenden aneinander verschoben oder verschieben sie sich in dem mangelhaften Verband, so findet eine Knorpelbildung, aber nur in der Nähe der Bruchebene, statt. Diese Knorpelbildung ist um so umfangreicher, je ungünstiger die ebengenannten Verhältnisse sind. Das Auftreten von Knorpel bedeutet in jedem Falle eine Verzögerung der Callusbildung. Wenn wir die Technik der Beibringung einer bestimmten Fractur und die Anlage des betreffenden Verbandes vollkommen beherrschen, können wir Callusbildungen mit oder ohne Knorpelinseln erzeugen.“

In unserem Falle sehen wir an fast allen Stellen der Fracturen Knorpelbildung und zwar an den Röhrenknochen am meisten, während die Knorpelbildung an der Scapula weniger ausgebildet ist. Da die Röhrenknochen ja den grössten Excursionen ausgesetzt sind und die Fracturstücke der Scapula relativ festgehalten werden durch ihre natürliche Lage, so ist das Überwiegen des Knorpels an den Extremitäten verständlich. Die mangelhafte Knochenneubildung ist das Primäre; gesteigerte Resorption kommt noch hinzu. An einzelnen

Stellen, wo die Resorption besonders stark ist, die also gewissermassen als loci minoris resistentiae aufgefasst werden können, genügt die Elasticität der Knochenschale nicht, um den Bewegungen des Fötus standzuhalten.

So entstanden in utero die zahlreichen Fracturen. Die Callusbildung erfolgt vollständig nach physiologischem Typus.

Die sehr reichliche Beteiligung des Knorpels an der Regeneration des Knochens ist nach dem oben Gesagten klar.

Was nun die dritte Eigentümlichkeit an unserem Fall betrifft, das Eindringen des Periostes an der Ossificationsgrenze, so geht schon aus der Beschreibung des mikroskopischen Befundes hervor, dass wir den Periostreifen für nichts anderes halten, als eine übermässige Ausdehnung der Ranvierschen Ossificationsgrube.

Es ergiebt sich dieses einmal aus dem Fehlen des normalen Proliferationswulstes, der sonst etwas oberhalb der Ossificationsgrenze stets vorhanden zu sein pflegt, zweitens aus den anatomischen Details. Der Streifen setzt sich zusammen aus Bindegewebsfibrillen, elastischen Fasern und Gefässen, entsprechend der äusseren Schicht des Periostes bezw. Perichondriums. Nach der Mitte zu fasert er sich auf, die Zellen nehmen zu an Zahl und Grösse. Man sieht genau den Übergang dieser Cambiumzellen in die Knorpelzellen. Auf Grund dieses anatomischen Befundes halten wir den Streifen für den übermässig gewucherten perichondralen Wulst.

Das Eindringen eines Periostreifens an der Epiphysengrenze ist schon mehrfach in der Litteratur erwähnt. Besonders eingehend hat Kaufmann*) darüber

*) Chondrodystrophia foetalis Kaufmann, 1892.

berichtet. Kaufmann hat auch zuerst das Eindringen des Perioststreifens direct in Knorpel beobachtet, worauf er Wert legt; er schreibt activen Wucherungsvorgängen eine Rolle zu. Wir sind derselben Meinung, möchten nur diese allgemeine Angabe dahin specialisieren, dass gerade von dem physiologischer Weise schon vorhandenen Proliferationswulst des Perichondriums die Wucherung ausgeht. Es liegt nahe anzunehmen, dass ein Reiz diese Steigerung eines physiologischen Vorgangs veranlasst hat. Dieser Reiz aber ist vorhanden. Denn durch die Fracturen ist das Periost zu energischer Leistung herangezogen; der Wachstumsreiz hat sich auch auf das Perichondrium übertragen, und so ist der Perioststreifen entstanden. Dass durch das Hineinwachsen des Streifens die enchondrale Ossification auf der einen Seite Not leidet und daraus eine Verkrümmung resultieren muss, ist leicht verständlich.

Die Vergleichung der verschiedenen mikroskopischen Knochenpräparate ergiebt annähernd die gleichen anatomischen Veränderungen. Schwere Störungen des Knochensystems, die in der Litteratur von Vrolik zuerst unter dem Namen Osteogenesis imperfecta geschildert sind.

Wie verhält es sich nun mit den übrigen fötalen Knochenerkrankungen und welche kommen differential-diagnostisch in Betracht?

Anfangs der 80er Jahre hat Kassowitz durch seine Theorie, die Rachitis sei zum grössten Teil eine angeborene Krankheit, die Unterscheidung und Classificierung der intrauterinen Knochenerkrankungen lange Zeit sehr erschwert.

Lediglich auf Grund von makroskopischer Beobachtung hatte Kassowitz bei seinen Untersuchungen von Neugeborenen den hohen Procensatz von 89,5 für angeborene Rachitis gefunden.

Andere Untersucher fanden dann immer weniger angeborene Rachitis.

Tschistowitsch führt einige Zahlen an, die deutlich zeigen, wie durch verbesserte und exacte Untersuchungsmethoden der congenitalen Rachitis ein immer enger begrenzter Raum übrig blieb.

So fand

Kassowitz .	89,5 %	angeborene Rachitis
Schwarz . .	80,6 -	- -
Feyerabend .	68,9 -	- -
Cohn . . .	50,0 -	- -
Quisling . .	11,5 -	- -
Otto Lentz .	11,8 -	- -

Tschistowitsch hält mit Recht als einzig sicheres Criterium für die Bestimmung der Rachitis bei Neugeborenen die mikroskopische Untersuchung der Knochen. In den jüngst erschienenen Arbeiten über sog. fötale Rachitis etc. begegnet man sogar schon dem Gedanken, dass die angeborene Rachitis, wenn sie überhaupt vorkomme, jedenfalls eine extrem seltene Erkrankung sei. Wir wollen im beifolgenden Schema kurz die hauptsächlichsten Criterien der wichtigsten intrauterinen Knochenerkrankungen skizzieren und dann ausführlicher die Unterscheidungsmerkmale in Bezug auf die Osteogenesis imperfecta besprechen.

Wenn auch obenstehendes Schema keinen Anspruch auf Vollständigkeit machen kann, so dürfte es doch bei den etwas complicierten Verhältnissen für eine rasche Orientierung eventuell von Nutzen sein.

Schon das Hauptcharacteristicum der Rachitis fehlt in unserem Falle: das Vorhandensein neuapponierten kalklosen Knochengewebes in einer die normalen Verhältnisse übersteigenden Flächen- und Dickendimension. Bei der ächten Rachitis haben wir bedeutende Ver-

	Knorpelwucherungszone	Präparatorische Verkalkungszone	Ossificationsgrenze	Enchondrale Ossification	Periostale Ossification	Mark	Resorption des Knochens
Rachitis	bedeutend vergrössert, zwei bis dreifach	fehlt, bezw. ganz unregelmässig. Verminderte Calcination	ganz unregelmässig	Unregelmässigkeit in der Anordnung der Haversschen Lamellen und Ausbleiben der Verkalkung. Anlagerung von osteoider Substanz		rote Blutkörperchen stark vermehrt	gesteigert
Syphilis	verbreitert	verbreitert und verstärkte Calcination	zackige Linie	Hemmung in der Entwickelung der Knochenplättchen, Resistenz von verkalkten Knorpelbalken	gut entwickelt	zellreich, stellenweise Granulationsherde	gesteigert
Osteogenesis imperfecta	vermindert	fehlt, bezw. sehr klein	geradlinig	sehr mangelhaft	stellenweise gesteigert	sehr zellreich	gesteigert
Chondrodystrophia hyperplastica	unregelmässige Anordnung der Knorpelzellen	etwas ungleich dick, zuweilen zackig	etwas ungeradlinig, doch nicht ausgesprochen zackig	zarte dünne Knochenbalken	ziemlich stark entwickelt, becherförmiges Umgreifen der Epiphysen	unregelmässig, zahlreich, reich an Gefässen und Riesenzellen	—

breiterung der Knorpelwucherungszone, in unserem Falle ist sie vermindert. Bei der Rachitis grössere Ansammlung von Knorpelzellen in den Kapseln, bis zu 50 Stück, hier nur wenige, 10—15. Bei der Rachitis ganz unregelmässiges Eindringen von Markgewebe in den Knorpel und Persistieren von Knorpel im Mark, in unserem Falle ragt nur ganz vereinzelt ein Markstreifen über die Ossificationsgrenze hinaus in den Knorpel, ein Verhalten, das Tschistowitsch als ein normales Vorkommen bezeichnet hat. Intacte Knorpelinseln im Mark sind nicht vorhanden, nur Knorpelgrundsubstanzreste.

Mit der Rachitis hat unser Fall also gar nichts Gemeinsames.

Etwas schwieriger gestaltet sich die Beantwortung der Frage bezüglich der Ähnlichkeit mit hereditärer Lues und Chondrodystrophia foetalis hyperplastica.

Was zunächst die syphilitischen Knochenveränderungen der Neugeborenen betrifft, so sind die charakteristischen Merkmale nach Tschistowitsch: „Verstärkte, unregelmässige Ablagerung von Kalksalzen in dem hypertrophischen Knorpel, bedeutende Hemmung in der Entwickelung der Knochenplättchen, Resistenz der verkalkten Knorpelbalken, welche das Erscheinen einer überzähligen, zwischen Regressiv- und Granulationsschicht sich einzwängenden Schicht spongiösen Gewebes bedingt und schliesslich das Auftreten von Granulationsgewebsherden, welche zu regressiven Veränderungen neigen“. Ausserdem wird die periostale Ossification in einzelnen Fällen als zum mindesten gut, wenn nicht sogar stärker entwickelt beschrieben.

Der Unterschied der Osteogenesis imperfecta vom hereditär syphilitischen Knochen liegt hauptsächlich im Fehlen der verbreiterten kalkhaltigen Knorpelschicht, im Fehlen einer zackigen Ossificationslinie.

Die starke Entwickelung lymphoiden Markgewebes, die wir an den untersuchten Knocheu nachgewiesen haben, zeigt doch anderen Charakter als die bei Syphilis hereditaria geschilderten Granulationsherde, die zu Verfettung und Zerfall neigen.

Während sie bei der Syphilis besonders den Epiphysenlinien benachbart vorkommen und dann zu den ominösen Epiphysenlösungen führen, finden wir in unserem Fall teilweise die ganze Markhöhle, wie es der Radius in besonders deutlicher Weise zeigt, mit dem kleinzelligen Gewebe erfüllt, teils liegen die Herde in der Diaphyse zerstreut.

Sie verhindern einerseits eine regelrechte Entwickelung der enchondralen Ossification, indem das pathologisch afficierte Mark nicht genügend Osteoblasten bildet, andererseits, indem es die an und für sich schon spärlich angelegten Knochenbalken durch gesteigerte Resorption auch noch zum Schwund bringt.

Während wir die Chondrodystrophia foetalis malacica und hypoplastica, die Kaufmann in seiner Monographie über sog. fötale Rachitis als selbständige Krankheitsformen aufgestellt hat, nur kurz zu erwähnen brauchen, indem hier die Unterschiede von der Osteogenesis imperfecta deutlich in die Augen springend sind, müssen wir auf die Ch. f. hyperplastica noch mit einigen Worten eingehen.

Makroskopisch imponiert die letztgenannte Krankheit durch enorme Anschwellung und Missstaltungen der Epiphysen der langen Röhrenknochen, während die Diaphysen ungefähr von gewöhnlicher Länge und Dicke sind. (Johannessen.) Fracturen werden nicht angegeben. Bei der Osteogenesis imperfecta sind die Epiphysen normal, die Diaphysen kurz, plump; sehr viel Fracturen. Die periostale Ossification ist bei der Ch.

f. hyperplastica gut entwickelt, ja zum Teil wird von Sklerose gesprochen. (Kundrats Osteosclerosis congenita.)

Johannessen berichtet von „nicht geringer periostaler Ossification, indem die an die Epiphysen grenzenden Teile der Diaphysen sich in bedeutendem Grade erweitert haben, sodass sie beinahe becherförmig die vergrösserten Epiphysen umschliessen. Hierdurch unterscheidet sich die Chondrodystrophie von einer anderen Affection, die nicht so selten beobachtet und beschrieben ist, und die in der mangelhaften endochondralen Ossification eine gewisse Ähnlichkeit mit ihr hat, wo aber die periostale Ossification ausserordentlich mangelhaft ist — nämlich die Osteogenesis imperfecta."

Trotzdem wir nun gerade das becherförmige Umgreifen der Epiphysen durch periostalen Knochen an mehreren Knorpelknochengrenzen beobachten konnten und trotzdem Johannessen dieses Verhalten der periostalen Ossification der Osteogenesis imperfecta abspricht, müssen wir doch unseren Fall als zur letztgenannten Krankheit gehörig betrachten. Wir halten das Überwuchern des periostalen Knochens ebenso wie den oben geschilderten, vom Ranvierschen encoche d'ossification ausgehenden gewucherten Perioststreifen als eine Reaction des Organismus auf die Schädigungen des Knochens, die dieser durch das krankhafte Mark erfährt.

Es bestätigt sich hier wieder einmal das in der ganzen Pathologie vorherrschende Princip der Übercompensation (Weigert). Wie erst jüngst Ehrlich in seiner geistreichen Seitenkettentheorie die Entstehung und Wirkung der Antitoxine etc. hauptsächlich durch dieses Princip der Übercompensation gestützt hat, so haben wir ja beim Knochen das geradezu klassische,

augenfälligste Beispiel: Schädigung des Knochens — übermässige Wucherung — Endresultat: der Callus.

So dürfen wir wohl mit Recht in unserem Falle die periostalen Veränderungen als das Secundäre, Reactive ansehen; das Primäre ist die Affection des Markes. Wohl ein grosser Unterschied gegenüber der Chondrodystrophia hyperplastica, wo die Hauptveränderungen im krankhaften Knorpel liegen.

Zum Schluss noch ein Wort über die bisher beschriebenen Fälle von Osteogenesis imperfecta.

Harbitz hat 19 Fälle aus der Litteratur zusammengestellt und selbst das Ergebnis der Untersuchung eines an Osteogenesis imperfecta erkrankten Neugeborenen mitgeteilt. Alle Fälle weisen mehr oder weniger die Veränderungen auf, die wir auch in unserem Falle gefunden haben. Auch mit der Hildebrandtschen Beschreibung stimmt unsere Beobachtung im grossen und ganzen überein. Nur scheint in unserem Falle die periostale Neubildung etwas energischer vor sich gegangen zu sein. Nekrotische Stellen, die Hildebrandt ganz unregelmässig zerstreut in der Nähe der Epiphysen, in der Mitte des Knochens, unterhalb des Periostes wie mitten im Mark gefunden haben will, haben wir nicht beobachtet, trotzdem wir sehr sorgfältig danach gesucht haben.

Litteratur.

Hildebrandt, Über Osteogenesis imperfecta. Virch. Arch., Bd. 158. 1899.

Johannessen, Chondro-Dystrophia foetalis hyperplastica. Zieglers Beiträge, Bd. 23, 1898.

Kaufmann, Untersuchungen über die sogenannte foetale Rachitis (Chondrodystrophia foetalis). Berlin 1892.

Kassowitz, Die normale Ossification und die Erkrankungen des Knochensystems bei Rachitis und hereditärer Syphilis. Wien 1882 und 1885.

Tschistowitsch, Zur Frage von der angeborenen Rachitis. Virch. Arch., Bd. 148, 1897.

Böhm und Davidoff, Lehrbuch der Histologie.

Stöhr, Lehrbuch der Histologie.

Harbitz, Über Osteogenesis imperfecta. Zieglers Beiträge, Bd. 30.

Thesen.

I.

Zur Zeit ist die Unterscheidung des Bacillus typhi vom Bacterium coli commune am sichersten und schnellsten möglich vermittelst des Krauseschen Nährbodens.

II.

Die Wirkung des Calomel bei Krankheiten des Verdauungstractus beruht nicht allein auf einer Desinfection des Magendarmkanals.

III.

Das makroskopische Agglutinationsverfahren gestattet eine sichere und schnellere Diagnose als das mikroskopische.

Lebenslauf.

Ich, Paul Hermann Georg Lindemann, evangelischer Religion, bin geboren am 11. Juli 1877 in Baddeckenstedt, Provinz Hannover, als der Sohn des Buchbinders Georg Lindemann und seiner Ehefrau, Emma Lindemann geb. Cludius. Vom Jahre 1885—1897 war ich Schüler des Gymnasium Andreanum in Hildesheim. Ostern 1897 erhielt ich das Reifezeugnis und liess mich in der medizinischen Fakultät der Universität Leipzig immatrikulieren. Von Ostern 1897 bis Michaelis 1897 genügte ich der Militärpflicht mit der Waffe beim 8. sächs. Infanterie-Regiment No. 107. Im Sommer 1898 studierte ich in Freiburg i. Br., kehrte im Winter 1898/99 wieder nach Leipzig zurück und bestand im Februar die vorärztliche Prüfung. Im Sommer 1899 war ich in München immatrikuliert, vom Herbst 1899 bis Herbst 1901 in Berlin. Am 28. Juni 1902 bestand ich die ärztliche Staatsprüfung. Seit dem 15. Juli 1902 bin ich als einjährig-freiwilliger Arzt im Feldartillerie-Regiment von Scharnhorst (1. hannoversches) No. 10 eingestellt.

Während meiner Studienzeit besuchte ich die Vorlesungen, Kliniken und Kurse folgender Herren:

In Leipzig: Beckmann, Fick, Fischer, Hering, His, Marshall, Spalteholz, Wiedemann.

In Freiburg i. Br.: Gaupp, Hildebrandt, Keibel, von Kries, Wiedersheim, Willgerodt.

In München: Bauer, May, Seitz, Tappeiner.

In Berlin: von Bergmann, Gebhardt, Gerhardt (†), Heubner, Israel, Jolly, Koblanck, von Michel, Olshausen, Rosin, Rubner, Senator, R. Virchow (†).

Allen diesen Herren, meinen hochverehrten Lehrern, spreche ich an dieser Stelle meinen ehrerbietigsten Dank aus.